Aurapten,

ein Bestandteil des Pomeranzenschalenöls

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Gerda Pietsch

aus Berlin-Charlottenburg

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1939.

Tag der Promotion: 26. Juni 1939.

1939

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch
Würzburg-Aumühle

N 28

Referenten:

Professor Dr. C. Mannich.

Professor Dr. H. Leuchs.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Vater

und dem Andenken meiner Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550804_0240

Theoretischer Teil.

Pomeranzenschalenöl spielt auch heute noch eine sehr wichtige Rolle als Geschmackskorrigens bei den verschiedensten pharmazeutischen Zubereitungen. Daneben wird es aber in weit größerem Umfange zur Herstellung alkoholischer Genußmittel und in der kosmetischen Industrie als Bestandteil von Parfümerien verwendet. Seit alters her gewinnt man dieses Öl nicht durch Destillation, ähnlich wie auch Citronen- und Bergamottöl, die zu denselben Zwecken verwendet werden und so ebenfalls größere praktische Bedeutung haben. Diese drei Öle gehören zu den Agrumenölen, eine Bezeichnung, die sich von dem Wort „agrumi" ableitet, der italienischen Sammelbezeichnung für die säuerlich-saftigen Früchte, aus deren Schale die Öle gewonnen werden. Die Stammpflanzen sind drei Arten der Gattung Citrus, die zu der vom Gesichtspunkt der ätherischen Öle äußerst interessanten Familie der Rutacae gehört.

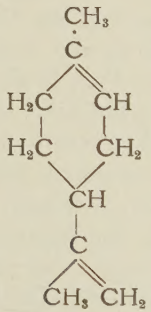
Die Gewinnung[1]) der Agrumenöle erfolgt durch Pressung. Die Schale wird vom Fruchtfleisch getrennt und in Wasser aufgeweicht, damit die Ölzellen bei der späteren Behandlung leichter platzen. Dann preßt man die Schalen zwischen Schwämmen über irdenen Töpfen aus, eine Handarbeit, die meistens von Männern verrichtet wird. Die maschinelle Gewinnung wird in neuerer Zeit daneben angewendet. Hierbei wird die Fruchtschale der ganzen Früchte verletzt oder abgeschabt und das ätherische Öl ausgepreßt. Ist viel Fruchtsaft beigemengt, so trennt man durch Zentrifugieren.

Durch die Gewinnungsart erklärt sich die Tatsache, daß Pomeranzenschalenöl, wie die anderen Agrumenöle einen relativ hohen Prozentsatz nichtflüchtiger Stoffe enthält (bis 5%), den man auch zur Beurteilung der Qualität dieses Öles stets heranziehen muß. Man hat nämlich schon frühzeitig die Erfahrung gemacht, daß destillierte Öle minderwertige Produkte sind, da sie sich bei der Aufbewahrung, auch bei Licht- und Luftabschluß, schon innerhalb weniger Monate weitgehend verändern; besonders verlieren sie ihren Wohlgeruch und neh-

[1]) vgl. Gildemeister-Hoffmann, Ätherische Öle, Miltitz [1931].

men statt dessen einen unangenehm faden Geruch an. Nichtdestillierte Öle hingegen können jahrelang aufbewahrt werden, ohne ihre Qualität wahrnehmbar zu verändern. Sie zeigen nur genau wie die beiden anderen Agrumenöle die charakteristische Eigenschaft, beim Aufbewahren besonders in der ersten Zeit nach der Gewinnung feste Bestandteile abzusetzen, die man als Stearoptene bezeichnet. Diese Abscheidungen sind aber keine Zersetzungsprodukte, sondern normale Bestandteile dieser Öle und dürften dieselbe Zusammensetzung wie die nichtdestillierbaren Rückstände haben. Die spätere Abscheidung ist wohl rein physikalisch zu erklären. Die frisch gewonnenen Öle sind zunächst mit diesen festen, nichtdestillierbaren Bestandteilen gesättigt oder auch übersättigt. Bei der Lagerung scheiden sich dann die gelösten Stoffe ab, bedingt durch die im Vergleich zum subtropischen oder tropischen Klima der Gewinnungsländer sehr niedrigen Temperaturen der Lagerräume unserer gemäßigten Zone, wo man besonders diesen Prozeß wahrnehmen kann.

Chemisch hat man bisher nur die flüchtigen Bestandteile des Pomeranzenschalenöles näher untersucht und hat als Hauptbestandteil den Kohlenwasserstoff d-Limonen festgestellt,

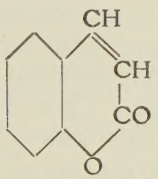


der für die hohe optische Drehung [1]) und das große Halogenadditionsvermögen [2]) des Öles verantwortlich zu machen ist. Daneben hat man verschiedene Aldehyde, Alkohole, Säuren und Ester in geringen Mengen isolieren und identifizieren können [1]). Die nichtflüchtigen Bestandteile und das Stearopten des Pomeranzenschalenöles hat man hingegen überhaupt noch nicht näher untersucht, eine Tatsache, die um so erstaunlicher ist, als die festen Abscheidungen des Citronenöles und Bergamottöles schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahr-

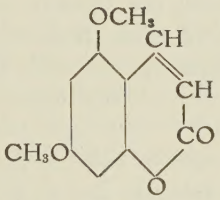
[2]) Winkler, Pharm. Zentralhalle **68**, 433 [1927]; H. Böhme und J. Wagner, Arch. Pharm. [1938], 242.

hunderts das Interesse verschiedener Forscher fanden. So untersuchte bereits 1829 Boissenot[3]) das Citronenölstearopten und konnte dabei eine kristallisierte Substanz isolieren, die als Citronenöl-Kampheroid in die Literatur einging. Die chemische Struktur dieser Verbindung wurde erst 1904 durch E. Schmidt[4]) geklärt, der auch den Namen Citropten vorschlug und die von ihm aufgestellte Strukturformel durch Synthese beweisen konnte. Das Bergapten aus dem Stearopten des Bergamottöles wurde 1839 durch H. Kalbrunner[5]) zum ersten Male isoliert. Seine chemische Struktur wurde 1890 von C. Pommeranz[6]) wahrscheinlich gemacht und 1912 von H. Thoms[7]) endgültig bewiesen. Seine Synthese wurde erst in neuester Zeit von E. Späth[8]) und seinen Schülern durchgeführt, die auch noch andere ähnlich gebaute Verbindungen in Bergamottöl auffinden konnten.

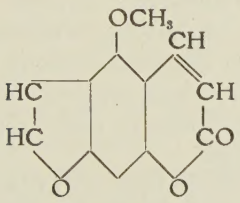
Chemisch gehören Citropten und Bergapten zu den natürlichen Cumarinen, die sich in vielen Pflanzenfamilien finden und sich vom Cumarin ableiten, einem ungesättigten δ-Lakton, das den Wohlgeruch des welkenden Waldmeisters, der Tonkabohne, des Steinklees und einiger anderer Pflanzen hervorruft.



Cumarin



Citropten



Bergapten

---

[3]) Boissenot, Journ. de Pharm. **15**, 324 [1829].
[4]) Arch. Pharm. **242**, 288 [1904].
[5]) Baumg. Ztg. **3**, 367 [1834]; Chem. Centralbl. [1835], 268.
[6]) Monatsh. f. Chem. **12**, 379 [1891].
[7]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **45**, 3705 [1912].
[8]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 478 [1937].

Die Zahl der bisher in der Natur aufgefundenen Cumarine beträgt über 50, sodaß die Klasse größenordnungsmäßig an die Seite der Alkaloide gestellt werden kann. Viele Forscher haben sich um die Auffindung, Konstitutionsermittlung und Synthese der Cumarine verdient gemacht. In den letzten Jahren hat besonders E. Späth[9]) in vielen Arbeiten systematisch diese Klasse untersucht und unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet wesentlich erweitert und vertieft.

Nach den beim Citronenöl und Bergamottöl erhaltenen Ergebnissen war es besonders verwunderlich, daß bisher weder das Stearopten noch die nichtdestillierbaren Rückstände des Pomeranzenschalenöles untersucht worden sind. Als daher vor einiger Zeit unser Institut ein bitteres Pomeranzenschalenöl zur Untersuchung erhielt, dem eine geringe Menge Stearopten beigefügt war, lag der Gedanke einer gründlichen chemischen Untersuchung nahe, über deren Ergebnis ich jetzt näher berichten will.

Es gelang unschwer, durch Auskochen mit Petroleumbenzin aus dem Stearopten einen kristallisierten Körper zu erhalten, für den in Analogie zum Citropten und Bergapten der Name Aurapten vorgeschlagen werden soll. Das Aurapten zeigte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzin, sowie einem Gemisch aus Chloroform und Petroläther und anschließender Destillation im Hochvakuum einen Schmelzpunkt von 98°. In den meisten Lösungsmitteln ist es leicht löslich, mit Ausnahme von Wasser, Petroläther und Ligroin. Die alkoholischen Lösungen zeigen eine schöne blaue Fluoreszenz. Aurapten ist optisch aktiv $[\alpha]_D^{20} = -33{,}4^0$ in Alkohol. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich mit intensiv orangeroter Farbe.

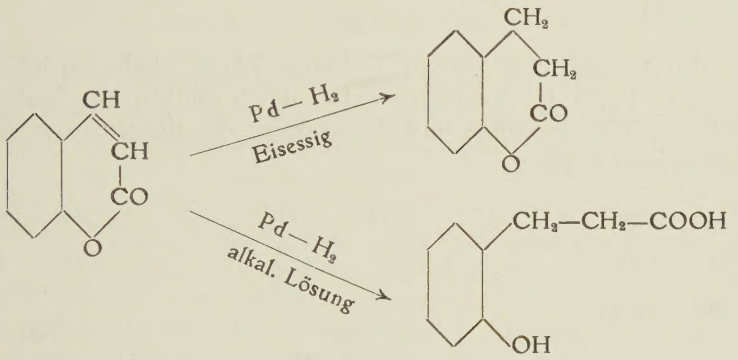
Stickstoff war nicht nachweisbar. Mehrere gut unter sich übereinstimmende Elementaranalysen deuteten auf die Bruttoformel $C_{15}H_{16}O_4$ hin. Auch die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast stand mit dieser Formel in Übereinstimmung. Nach Tschugaeff-Zerewitinoff konnte kein aktiver Wasserstoff nachgewiesen werden, während die Bestimmung nach Zeisel die Anwesenheit einer Methoxylgruppe zeigte.

Die Verseifung mit alkoholischer Kalilauge deutete auf die Anwesenheit einer Laktongruppe hin. Die Annahme lag infolgedessen nahe, daß das Aurapten wie das Citropten und Bergapten zur Klasse der Cumarine gehört.

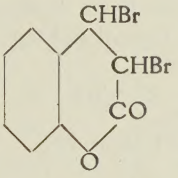
Zur Bestätigung dieser Vermutung prüfte ich zunächst das Verhalten des Auraptens gegen katalytisch angeregten Wasserstoff. Mit

[9]) vgl. seine zusammenfassenden Berichte in Monatsh. Chem. **69**, 75 [1936], und Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70** (A), 83 [1937].

Palladium-Tierkohle in Eisessig nahm Aurapten langsam ein Mol Wasserstoff auf. Ich erhielt Dihydro-aurapten $C_{15}H_{18}O_4$. In alkalischer Lösung erfolgte die Aufnahme des Wasserstoffs hingegen wesentlich schneller, und ich erhielt Dihydro-aurapten-säure $C_{15}H_{20}O_5$. Diese beiden Tatsachen stehen mit der Annahme einer Cumarinstruktur in Einklang und lassen sich durch folgende Formelbilder deuten:



Die Anwesenheit einer Doppelbindung wurde außerdem noch durch Addition von 1 Mol Brom erwiesen. Es entstand ein Aurapten-dibromid $C_{15}H_{16}O_4Br_2$ vom Schmelzpunkt 136°:

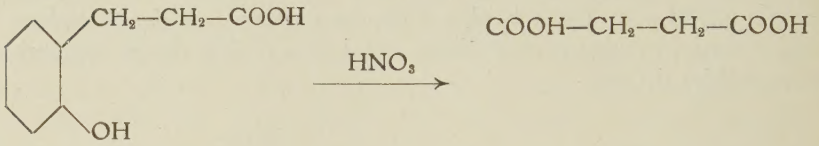


Die Doppelbindung im Aurapten ist durch Phthalmonopersäure [10]) aber nicht oxydierbar; auch einfaches Cumarin verbraucht, wie in einem gesonderten Versuch festgestellt wurde, keine Persäure.

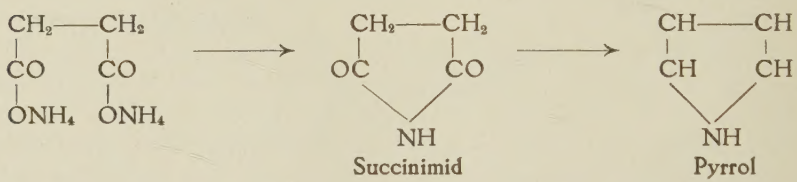
Beweisend für die Cumarinstruktur war auch die Salpetersäure-oxydation der durch Hydrierung in alkalischer Lösung erhaltenen Dihydro-aurapten-säure. Ich erhielt dabei neben viel Oxalsäure Bernsteinsäure, eine Reaktion, die nach den Untersuchungen von E. Späth [9]) für Cumarine meist recht charakteristisch ist. Die

[10]) H. Böhme, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 379 [1937].

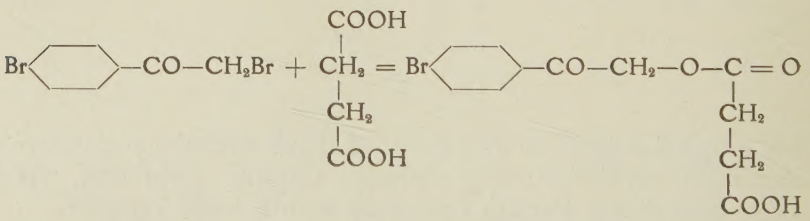
Bernsteinsäure stammt aus der hydrierten Seitenkette und einem Kohlenstoffatom des Benzolkerns:



Ein Teil der nach dem Abtrennen der Oxalsäure erhaltenen Kristalle konnte in Form des Ammoniumsalzes durch Glühen mit Zinkstaub in Pyrrol[11]) überführt und dieses durch die Fichtenspanreaktion nachgewiesen werden:



Ein anderer Teil wurde der Mikrosublimation unterworfen und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als Bernsteinsäure erkannt. Aus einem letzten Teil wurde schließlich mit p-Bromphenacylbromid[12]) ein Ester hergestellt, der mit einem Vergleichspräparat keine Schmelzpunkts-Depression hervorrief:



Diese rein chemischen Befunde konnten schließlich noch auf ganz andere Weise bestätigt werden. Die Zugehörigkeit zur Klasse der Cumarine wurde nämlich auch durch die physiologische

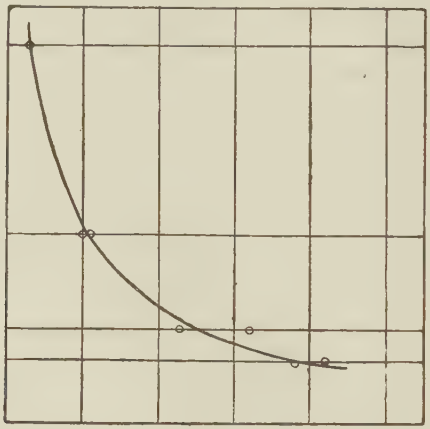
[11]) C. Neuberg, Hoppe-Seylers Ztschr. physiol. Chem. **31**, 574 [1901].
[12]) W. L. Judefind und E. E. Reid, Journ. Am. Chem. Soc. **42**, 1055 [1920].

Wirkung des Auraptens nahegelegt. Cumarine besitzen ähnlich wie das Rotenon der Derriswurzel und das Pikrotoxin der Kokkelskörner die Eigenschaft, auf Fische betäubend zu wirken. Beobachtungen über die Einwirkungen von Cumarinen auf Fische liegen von H. Priesz[13]), H. Thoms[14]) und E. Sieburg[15]) vor, die Elritzen, Stichlinge oder Bitterlinge benutzten. Systematisch hat schließlich Späth[16]) die Wirksamkeit verschiedener Cumarine als Fischgifte untersucht. Er verwendete hierzu zuerst den tropischen Süßwasserfisch, Lebistes reticulatus, genannt Guppyi. Um vergleichbare Werte zu erhalten, habe ich gleichfalls die Wirkung des Auraptens auf Guppyis geprüft, habe dabei aber eine andere Versuchsmethode angewandt und nur die betäubende Wirkung abgewartet, nicht aber den Eintritt tödlicher Vergiftung. Ich stellte mir verschieden konzentrierte Lösungen von Aurapten so her, daß zunächst das in Wasser schwer lösliche Aurapten in Alkohol gelöst wurde. Diese alkoholische Lösung wurde dann zum berechneten Volumen Wasser gegeben; die Menge des Alkohols war dabei so groß gehalten, daß die zum Versuch verwandten Auraptenlösungen stets 0,5% Alkohol enthielten. So verdünnten Alkohol vertragen die Guppyis ohne sichtbare Störungen, wie wir in mehreren Versuchen feststellen konnten und wie E. Späth[16]) auch schon erwähnt hat. Es wurde nun die Zeit festgestellt, nach der die etwa 2 cm langen, schön gefärbten Fischchen Gleichgewichtsstörungen (deutliche Seitenlage) zeigten. Wenn dies der Fall war, wurde der Versuch abgebrochen und die Fischchen in ein Aquarium mit reinem Wasser überführt, in dem sie sich bald erholten und dann mit gewohnter Lebhaftigkeit herumschwammen. Trägt man nun die Konzentrationen des Auraptens gegen die Zeit auf, nach der die Guppyis Gleichgewichtsstörungen zeigten, so erhält man die in der Figur dargestellte Kurve. (s. S. 8). Man erkennt, daß die Abhängigkeit der Zeitdauer von der Konzentration einem logarithmischen Gesetz folgt, eine Tatsache, die für die Wirkung von Rotenon und seinen Derivaten auf Goldfische bereits von A. W. Gersdorff[17]) festgestellt wurde. Auch auf größere Fische wirkt Aurapten stark giftig, wie ich an Bitterlingen (Rhodeus amarus) und Stichlingen (Gasterosteus aculeatus) beobachten konnte. Außerdem konnte ich feststellen, daß die Fische in den Auraptenlösungen in-

---

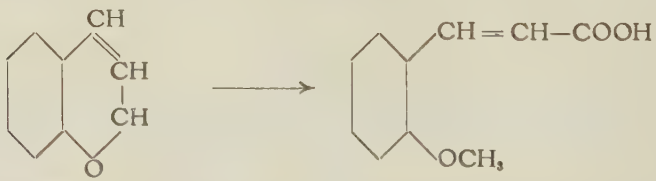
[13]) H. Priesz, Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **21**, 267 [1911].
[14]) Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 3325 [1911].
[15]) Bioch. Ztschr. **113**, 176 [1921].
[16]) Monatsh. d. Chem. **69**, 108 [1936].
[17]) Journ. Am. Chem. Soc. **52**, 3440 [1930].

tensivere Färbung zeigten. Die schwarzen und roten Punkte der Guppyis, ebenso ihr Perlmutterglanz, traten stärker hervor. Die Stichlingsmännchen legten ihr rotes Hochzeitskleid an; der blaue Rükken der Weibchen leuchtete intensiver [18]).



Wirkung des Auraptens auf Fische.

Alle bisher geschilderten Ergebnisse sprachen also für eine Cumarinstruktur des Auraptens. Absolut beweisend sind aber alle diese Tatsachen noch nicht; ich wollte deshalb zunächst eine aufspaltende Methylierung durchführen. Diese Methode ist recht eindeutig und hätte zusammen mit den bisherigen Ergebnissen wohl als endgültiger Beweis angesehen werden können. Man behandelt dabei die alkalische Lösung des betreffenden Cumarins mit Dimethylsulfat oder Jodmethyl und erhält dann den Methylester einer o-Methoxyzimtsäure, der bei der Verseifung in die entsprechende o-Methoxyzimtsäure übergeht:



[18]) Herrn Dr. habil. H. Autrum vom Zoolog. Institut der Universität Berlin danke ich für seine freundliche Hilfe bei der Durchführung der physiologischen Versuche.

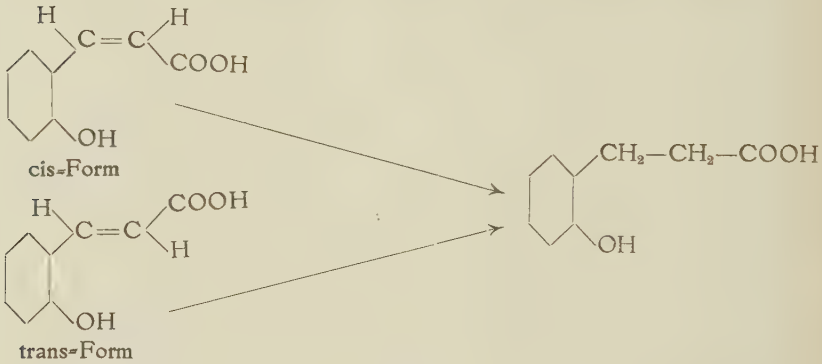
Zunächst versuchte ich, die Methylierung mit Dimethylsulfat durchzuführen und löste dazu in der Kälte Aurapten in überschüssiger Natriummethylatlösung. Diese Lösung wurde sodann nach der Vorschrift von F. W. Canter und A. Robertson[19]) etwa 30mal abwechselnd und unter kräftigem Schütteln mit kleinen Anteilen von Dimethylsulfat und Natriummethylatlösung versetzt. Nach dem Abtrennen, Aufarbeiten und Verseifen erhielt ich eine bei 150° schmelzende Säure, die ich zunächst für die gesuchte o-Methoxyzimtsäure hielt. Die Bestimmung nach Zeisel zeigte aber nur die Anwesenheit einer Methoxylgruppe an, während die gesuchte Säure neben der bereits im Aurapten vorhandenen Methoxylgruppe eine zweite hätte enthalten müssen. Die Verbrennungsdaten stimmten auf die Formel $C_{15}H_{18}O_5$, und da die erhaltene Säure auch eine deutliche Eisenchloridreaktion gab, hielt ich sie zunächst für die vom Aurapten sich ableitende o-Cumarsäure, da die entsprechende Cumarinsäure unter den gewählten Bedingungen den Ring zum Aurapten hätte zurückschließen müssen.

Nach diesen negativen Ergebnissen sollte die gesuchte o-Methoxyzimtsäure durch Methylierung mittels Jodmethyl dargestellt werden. Die Lösung von Aurapten in Natriummethylatlösung wurde mit überschüssigem Methyljodid 24 Stunden stehengelassen und anschließend noch 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Aufarbeiten und Verseifen erhielt ich jetzt eine bei 204° schmelzende Säure. Aber auch diese Säure zeigte bei der Zeisel-Bestimmung nur eine Methoxylgruppe und gab gleichfalls eine deutliche Eisenchloridreaktion. Die Verbrennungsdaten stimmten auch hier wieder auf die Summenformel $C_{15}H_{18}O_5$, sodaß die beiden erhaltenen Säuren isomer sind.

Ich habe nun zunächst versucht, die Entstehungsbedingungen dieser beiden Säuren aus dem Aurapten festzulegen. Ich konnte feststellen, daß man die Säure vom Schmelzpunkt 150° erhält, wenn man die methylalkoholische Lösung des Auraptens mit der berechneten Menge Natriummethylat versetzt, 'mehrere Tage bei Zimmertemperatur stehen läßt und anschließend nach dem Verdünnen mit Wasser und Ansäuren mit Salzsäure ohne Anwendung von Wärme aufarbeitet. Die isomere Säure vom Schmelzpunkt 204° erhält man hingegen, wenn man die Lösung von Aurapten und Natriummethylat einige Stunden unter Rückflußkühlung auf dem siedenden Wasserbade erhitzt und dann genau, wie oben beschrieben, aufarbeitet.

[19]) Journ. Chem. Soc., London **1931**, 1875.

Die Annahme lag nach diesen Versuchen nahe, daß beide Säuren im Verhältnis der cis-trans-Isomerie stehen, und wir es hier mit den der Cumarinsäure bzw. Cumarsäure entsprechenden Stereoisomeren zu tun haben. Hierfür sprach besonders die Tatsache, daß beide Säuren bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig dasselbe Hydrierungsprodukt gaben, das sich durch den Mischschmelzpunkt mit der durch Hydrierung von Aurapten in alkalischer Lösung erhaltenen Dihydro-aurapten-säure als identisch erwies.



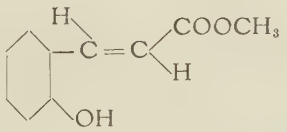
Weiter gelang es, die beiden Säuren ineinander umzuwandeln. Die Säure vom Schmelzpunkt 150° ging durch Erhitzen mit Natriummethylatlösung auf dem Wasserbade in die isomere Säure vom Schmelzpunkt 204° über. Dieselbe Umlagerung gelang auch, wenn ich die ätherische Lösung der Säure vom Schmelzpunkt 150° mehrere Stunden mit Hilfe eines Quecksilberbogens bestrahlte und schließlich auch beim Erhitzen der festen Säure im Ölbad auf ihren Schmelzpunkt. Alle Befunde stützten somit die Hypothese, daß diese beiden Säuren zueinander im Verhältnis der Cumarin- und Cumarsäure stehen. Sie sollen daher im folgenden als cis- und trans-Aurapten-säure bezeichnet werden, wobei ich ihrem Verhalten nach die Säure vom Schmelzpunkt 150° als die cis-Form, die vom Schmelzpunkt 204° als die energieärmere trans-Form ansehen möchte.

Verwunderlich und wohl zum ersten Mal beobachtet, ist dabei die Tatsache, daß die cis-Form keinerlei Tendenz zeigt, den Ring zum Aurapten zurückzuschließen. Normalerweise sind die Cumarinsäuren im freien Zustand ja überhaupt nicht beständig. Es ist deshalb sehr erstaunlich, daß die cis-Aurapten-säure auch bei längerem Stehen in salzsaurer Lösung kein Wasser abspaltet. Ja, nicht einmal beim Erhitzen über den Schmelzpunkt findet Wasserabspaltung

statt: wenn man den Ringschluß durch Destillation der cis-Auraptensäure im Hochvakuum zu erzwingen sucht, so erhält man lediglich trans-Aurapten-säure, die bei 0,007 mm zwischen 160 u. 180° Luftbadtemperatur sublimiert.

Auch die durch Hydrierung der beiden isomeren Auraptensäuren oder durch Hydrierung von Aurapten in alkalischer Lösung gewonnene Dihydro-aurapten-säure zeigt keine Tendenz, zum Dihydroaurapten zurückzuschließen. Solche Hydro-Cumarinsäuren haben im allgemeinen überhaupt wenig Neigung zur Laktonisierung und gehen gewöhnlich erst bei höherer Temperatur z. B. durch Destillation im Vakuum in die entsprechenden Dihydro-cumarine über[9]). Die Dihydroaurapten-säure hingegen ließ sich im Hochvakuum glatt destillieren und ging nicht unter Wasserabspaltung in Dihydro-aurapten über, das ich, wie oben schon erwähnt, durch Hydrierung von Aurapten in Eisessig erhalten konnte.

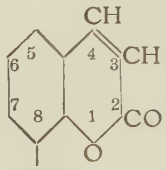
Es scheint also, als ob auf Grund sterischer Effekte der Ringschluß hier nicht stattfinden kann. Auch die negativen Versuche, durch aufspaltende Methylierung eine o-Methoxyzimtsäure zu erhalten, dürften denselben Grund haben, nämlich die starke Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit des phenolischen Hydroxyls. Um diese Annahme zu prüfen, habe ich versucht, die isomeren Säuren selbst mit Hilfe von Diazomethan zu methylieren. Aber auch hier erhielt ich nach dem Verseifen des Reaktionsproduktes stets nur die unveränderten Auraptensäuren zurück. Ich habe schließlich noch versucht, die bei der Methylierung gebildeten Ester zu isolieren und erhielt auch von der bei 204° schmelzenden trans-Aurapten-säure den bei 99° schmelzenden Methylester,



dessen Analyse eindeutig ergab, daß die phenolische Hydroxylgruppe nicht methyliert worden war. Bei der cis-Aurapten-säure vom Schmelzpunkt 150° konnte ich den Ester leider nicht analysenrein isolieren, — selbst die Destillation im Hochvakuum gab kein kristallines Produkt —, sodaß hier von einer Analyse abgesehen wurde.

Dieselben sterischen Einflüsse, die einer Ringschlußreaktion im Wege stehen, scheinen also auch die Methylierung des phenolischen Hydroxyls zu verhindern. Solche sterischen Hinderungen bei der Me-

thylierung phenolischer Hydroxylgruppen sind aber mehrfach von J. Herzig[20]) beschrieben worden, und stets durch den Einfluß o-ständiger Carboxyl- oder Carbonyl-Gruppen bedingt. Wenn man diese Erfahrung auf das Aurapten überträgt, so muß man in 8-Stellung, also in o-Stellung zur Hydroxylgruppe, eine Seitenkette annehmen, die ähnliche Gruppen enthält und für die geschilderten sterischen Effekte verantwortlich zu machen ist.



Bevor wir die Natur dieser Seitenkette näher untersuchen wollen, möchte ich kurz die bisherigen Ergebnisse zusammenfassen. Einwandfrei bewiesen wurde also bisher das Cumarinskelett im Aurapten, das außerdem eine Methoxylgruppe trägt. Von den fünfzehn Kohlenstoffatomen des Auraptens sind damit zehn festgelegt; von den sechzehn Wasserstoffatomen acht und von den vier Sauerstoffatomen drei. Von besonderem Interesse war die Funktion des letzten Sauerstoffatoms, die ich nun zunächst zu klären versuchte.

Aliphatische oder aromatische Hydroxylgruppen konnten nicht vorhanden sein, weil ich bei der Acetylierung des Auraptens stets nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhielt; auch nach Tschugaeff-Zerewitinoff konnte kein aktiver Wasserstoff nachgewiesen werden.

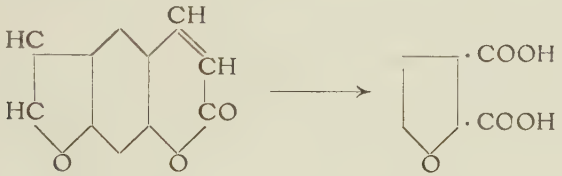
Dagegen schien die Anwesenheit einer Carbonylgruppe sehr gut möglich, die in 8-Stellung, also in o-Stellung zum Hydroxyl, nach den Erfahrungen von J. Herzig[20]) vielleicht auch für die bemerkenswerten sterischen Effekte verantwortlich gemacht werden konnte. Ich erhielt auch mit Phenylhydrazin ein kristallines Reaktionsprodukt, das aber sehr zersetzlich war und dessen Analysendaten keinen Entscheid darüber ermöglichten, ob die Reaktion unter Wasserabspaltung zum Phenylhydrazon geführt hatte oder ob das erhaltene Produkt eine Anlagerungsverbindung war[21]). Versuche, ein Oxim zu erhalten, verliefen ergebnislos, desgleichen Versuche, mit Hilfe von

[20]) z. B. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **27**, 2119 [1894].

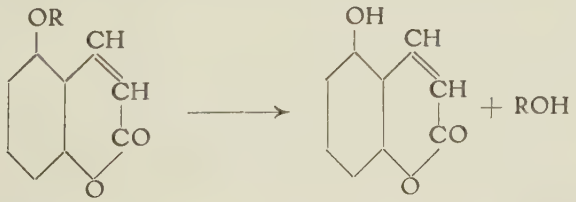
[21]) Übrigens kann zuweilen auch das Carbonyl der Laktongruppierung mit Phenylhydrazin reagieren, sodaß diese Reaktion auf keinen Fall eindeutig ist. F. v. Hemmelmayr, Monatsh. Chem. **13**, 667 [1892].

Aluminiumisopropylat die evtl. vorhandene Carbonylgruppe zum Alkohol zu reduzieren. Diese von Meerwein[22]) stammende und von Lund[23]) weiter ausgebaute Methode wäre in unserem Falle ein gutes Reagenz auf eine Carbonylgruppe gewesen, da das im Verlauf der Reduktion gebildete Aceton leicht im Destillat nachgewiesen werden kann.

Ferner bestand auch die Möglichkeit, daß das vierte Sauerstoffatom ätherartig gebunden war, und hier war wieder am naheliegendsten die Annahme eines Furanringes, der sich z. B. auch im Bergapten findet. Das Vorliegen eines solchen Furocumarins wird am besten nach Wessely[24]) durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung nachgewiesen, wobei man eine Furandicarbonsäure erhält:



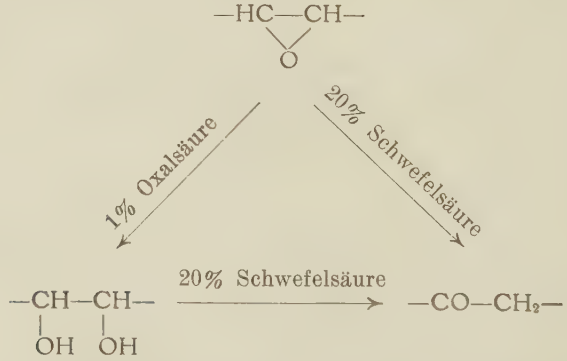
Aber auch diese Versuche verliefen negativ. Ich erhielt beim Aufarbeiten der Lösungen eine kristallisierte Substanz, die bei 150° schmolz und sich durch den Mischschmelzpunkt identisch mit cis-Aurapten-säure erwies. Damit schied die Möglichkeit eines Furocumarins aus, nicht aber die einer ätherartigen Bindung überhaupt. So z. B. sind das Imperatorin, das Isoimperatorin und das Byak-Angelicin einfache Phenoläther. Diese werden durch Eisessig, dem eine geringe Menge konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt ist, leicht gespalten, wobei man die zugehörigen Phenole erhält[25]):



[22]) H. Meerwein u. R. Schmidt, Liebigs Annalen **444**, 221 [1925].
[23]) H. Lund, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **70**, 1520 [1937].
[24]) F. Wessely, Monatsh. Chem. **59**, 161 [1932].
[25]) E. Späth u. H. Holzen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **66**, 1137 [1933].

Als ich nun Aurapten etwa 30 Minuten mit Schwefelsäure-Eisessig erhitzte, erhielt ich beim Aufarbeiten eine kristallisierte Substanz, die bei 66° schmolz. Die Verbrennungsdaten zeigten, daß bei dieser Reaktion keine Spaltung eingetreten war, sondern daß sich eine Verbindung der Formel $C_{15}H_{16}O_4$, also ein Isomeres des Auraptens, gebildet hatte.

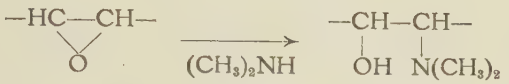
Diese Verbindung — sie möge im Folgenden Isoaurapten genannt sein — erwies sich nun bei näherer Untersuchung als ein Keton. Insbesondere erhielt ich ein schön kristallisierendes Oxim vom Schmelzpunkt 166—167°. Der Gedanke lag infolgedessen nahe, daß das vierte Sauerstoffatom des Auraptens äthylenoxydartig gebunden ist, da Äthylenoxyde bekanntlich unter dem Einfluß von Säuren zu Ketonen isomerisiert werden. Um diese Vermutung zu prüfen, habe ich zunächst Aurapten mit 20%iger Schwefelsäure vier Stunden unter Rückfluß gekocht. Hierbei konnte ich auch eine Umlagerung zum Iso-aurapten feststellen. Endgültig beweisend waren aber erst die folgenden Versuche. Es gelang durch Kochen mit 1%iger Oxalsäurelösung [26]), die Äthylenoxydbrücke unter Wasseranlagerung zum Glykol aufzuspalten. Ich erhielt Auraptenhydrat, eine bei 129° schmelzende, optisch aktive Substanz, die bei der Bestimmung nach Tschugaeff-Zerewitinoff die Anwesenheit von zwei aktiven Wasserstoffatomen zeigte. Dieses Auraptenhydrat konnte ich durch Erhitzen mit Schwefelsäure unter Verlust der optischen Aktivität in Iso-aurapten überführen, das bei der Bestimmung nach Tschugaeff-Zerewitinoff keinen aktiven Wasserstoff zeigte.



Ein weiterer Beweis für das Vorliegen einer Äthylenoxydgruppe war schließlich noch die Reaktion des Auraptens mit Dimethylamin in

[26]) J. Herzog u. D. Krohn, Arch. Pharm. 247, 570 [1909].

benzolischer Lösung[27]). Beim Erhitzen auf 150° im Bombenrohr entstand durch Ringöffnung und Anlagerung des Dimethylamins der zugehörige Aminoalkohol, der bei 170° schmolz und optisch aktiv war.

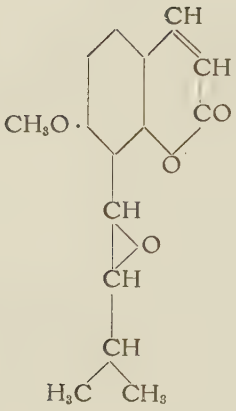


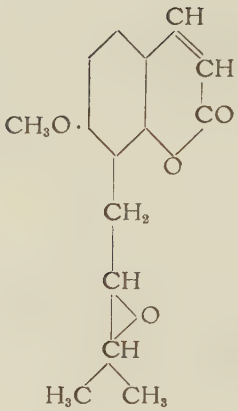
Diese Reaktionen beweisen also eindeutig, daß das vierte Sauerstoffatom im Aurapten äthylenoxydartig gebunden ist. Gleichzeitig geben sie einen Hinweis auf die für die optische Aktivität verantwortlich zu machenden Atome. Es sind ja sowohl Aurapten wie Auraptenhydrat, als auch der durch Anlagerung von Dimethylamin erhaltene Aminoalkohol optisch aktiv, während Iso-aurapten inaktiv ist. Bei der Betrachtung der obigen Formulierung des Äthylenoxyds erkennt man sofort, daß dies auch der Fall sein muß, wenn eines oder auch beide Kohlenstoffatome des Äthylenoxydringes Träger der optischen Aktivität sind.

Die bisherigen Ergebnisse liefern schon ein gewisses Bild der Konstitution des Auraptens. Neuartig und ohne Analogie sind dabei zunächst noch die oben näher beschriebenen sterischen Effekte der beiden Aurapten-säuren; denn es ist bisher noch nie etwas über eine durch Äthylenoxydgruppen bewirkte sterische Hinderung bekannt geworden. Die weitere Untersuchung über die Struktur des Auraptens wird von anderer Seite fortgeführt. Es wurden hier schon beim oxydativen Abbau beachtliche Resultate erzielt. Es gelang nämlich bei der Chromsäureoxydation neben Aceton eine Cumarincarbonsäure zu isolieren, die nach Schmelzpunkt, Analysendaten und Abbauprodukten mit der schon früher beschriebenen Ostholsäure identisch sein dürfte. Sie wurde durch oxydativen Abbau aus dem in der Meisterwurz enthaltenen Osthol gewonnen[28]) und ihre Konstitution von E. Späth[29]) aufgeklärt. Dieses Ergebnis ermöglicht zusammen mit meinen Befunden die endgültige Klärung der Konstitution des Auraptens. Die Wahl besteht nur noch zwischen zwei Formulierungen, zwischen denen ein Entscheid noch zu fällen sein wird:

---

[27]) Tiffeneau u. Fourneau, Compt. rend. **146**, 699 [1908].
[28]) A. Butenandt u. A. Marten, Liebigs Annalen **495**, 187 [1932].
[29]) E. Späth u. O. Pesta, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **66**, 754 [1933].


CH
CH
CO
CH_3O
O
CH
O
CH
CH
H_3C
CH_3


CH
CH
CO
CH_3O
O
CH_2
CH
O
CH
H_3C
CH_3

Praktischer Teil.

Aurapten.

Das aus bitterem Pomeranzenschalenöl abgesetzte schmierig-braune Stearopten wurde mit jeweils der zehnfachen Menge Petroleumbenzin D. A. B. VI. solange ausgekocht, bis die abgegossene Lösung sich nicht mehr beim Erkalten trübte. Die vereinigten Benzinlösungen wurden im Eisschrank zur Kristallisation stehen gelassen. Die abgesaugte Kristallmasse wurde abermals in genau derselben Weise wie oben mit Petroleumbenzin ausgekocht und die erhaltene Lösung wieder zur Kristallisation stehen gelassen. Die so gewonnenen, nur noch schwach gelblich gefärbten Kristalle wurden noch ein drittes Mal in genau derselben Art umgelöst.

Das dann auskristallisierte Aurapten zeigte den Schmelzpunkt 89° und war farblos. Es wurde in wenig Chloroform gelöst und durch Zusatz von Petroläther wieder abgeschieden. Nach nochmaliger Wiederholung dieser Operation war der Schmelzpunkt auf 91° gestiegen. Anschließend wurde das Aurapten im Hochvakuum bei 0,02 mm und 140—150° Luftbadtemperatur destilliert, wobei feinste, bei 98° schmelzende Nadeln erhalten wurden.

Aurapten ist leicht löslich in 96%igem und absolut. Äthylalkohol, Methylalkohol, Aceton, Benzol, Chloroform, Äther, Dioxan, Eisessig und Essigester, schwer löslich in Wasser, Petroläther und Ligroin. Die alkoholische Lösung wird auf Zusatz von Eisenchlorid nicht gefärbt; in konzentrierter Schwefelsäure löst sich Aurapten unter orangeroter Färbung.

0,1077 g Aurapten in 15 ccm 96%igem Alkohol:
$l = 2$ dm, $\alpha = -0{,}48^0$, $[\alpha]_D^{20} = -33{,}4^0$.

3,398 mg Sbst.: 8,615 mg CO_2, 1,915 mg H_2O.
4,929 mg Sbst.: 12,445 mg CO_2, 2,720 mg H_2O.
3,452 mg Sbst.: 8,755 mg CO_2, 1,950 mg H_2O.
4,634 mg Sbst.: 11,79 mg CO_2, 2,600 mg H_2O.
3,040 mg Sbst.: 2,590 mg AgJ.
$C_{15}H_{16}O_4$: Ber.: C 69,20 H 6,20 CH_3O 11,9.

Gef.: C 69,15 H 6,31 CH_3O 11,3
C 69,17 H 6,32
C 68,94 H 6,18 CH_3O —
C 69,44 H 6,28.

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast:
0,0082 g Sbst.: 0,1050 g Kampfer: $\Delta = 12^0$
0,0080 g Sbst.: 0,1292 g Kampfer: $\Delta = 9^0$
$C_{15}H_{16}O_4$: Ber.: 260 Gef.: 260, 275.

Quantitative Aufspaltung des Laktonringes.

0,0542 g Aurapten wurden in 2 ccm 96%igem Alkohol gelöst und mit 10 ccm n/10-alkoholischer Kalilauge eine Stunde unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Die noch heiße Lösung wurde mit n/10-Salzsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert (Feinbürette). Aus Versuch und Blindversuch ergab sich eine Differenz von 2,00 ccm n/10-Kalilauge. Theoretisch müßten bei Gegenwart einer Carboxylgruppe 2,08 ccm n/10-Kalilauge verbraucht werden.

Dihydro-aurapten.

0,2 g Aurapten wurden in Eisessig gelöst und mit Palladium-Tierkohle-Katalysator hydriert. Nach vier Stunden wurde abgebrochen. Es waren 19 ccm Wasserstoff aufgenommen worden, also genau die einer Doppelbindung entsprechende Menge. Nun wurde der Katalysator abfiltriert und der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde tropfenweise mit Wasser versetzt, wodurch sofort Kristallabscheidung auftrat. Die erhaltenen Kristalle wurden mehrfach aus verdünntem Alkohol umkristallisiert.

Dihydro-aurapten stellt seidig glänzende Nadeln dar, die bei 116° schmelzen und sich aus einem Luftbad von 130—135° bei 0,006 mm Druck destillieren lassen.

4,102 mg Sbst.: 10,310 mg CO_2, 2,580 mg H_2O.
$C_{15}H_{18}O_4$: Ber.: C 68,67 H 6,95.
Gef.: C 68,55 H 7,04.

Dihydro-aurapten-säure.

0,2 g Aurapten wurden in 90%igem Alkohol gelöst und mit einem geringen Überschuß von Natriumäthylatlösung versetzt. Nach Zusatz von Palladium-Tierkohle-Katalysator wurde mit Wasserstoff geschüttelt. Nach einer halben Stunde war die Wasserstoffaufnahme

zum Stillstand gekommen. Es waren 18 ccm aufgenommen worden, während die für eine Doppelbindung berechnete Menge 19 ccm beträgt. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, mit 3 ccm n/2-alkohol. Kalilauge versetzt und zwei Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Der Alkohol wurde im Vakuum abdestilliert, wenig Wasser zugesetzt und mit Salzsäure angesäuert. Die abgeschiedene Säure wurde in Äther aufgenommen und anschließend mehrfach aus einem Gemisch von Benzol und Ligroin umkristallisiert und endlich bei 0,007 mm aus einem Luftbad von 160—180° destilliert. Farblose Kristalle, Schmelzpunkt 99—100°.

3,825 mg Sbst.: 9,045 mg CO_2, 2,420 mg H_2O.
$C_{15}H_{20}O_5$: Ber.: C 64,28 H 7,14.
Gef.: C 64,50 H 7,08.

Aurapten-dibromid.

0,26 g Aurapten wurden in wenig Chloroform gelöst und unter Eiskühlung eine Mischung von 0,32 g Brom in 1,35 g Chloroform (4 Mol) langsam zugegeben. Nach eintägigem Stehen wurde der Verdunstungsrückstand aus Äther und Chloroform-Petroläther umkristallisiert.

Schwach gelbe Nadeln, Schmelzpunkt 138°.
Carius-Bestimmung: 0,0166 g Sbst.: 0,0152 g AgBr.
$C_{15}H_{16}O_4Br_2$: Ber.: Br. 38,10 Gef.: Br. 38,96.

Oxydation der Dihydro-aurapten-säure zu Bernsteinsäure.

Da eine Oxydation von 0,1 g Dihydro-aurapten-säure eine so geringe Menge Bernsteinsäure ergab, daß sie nur zur Mikrosublimation und zur Überführung in Pyrrol ausreichte, wurde in einem weiteren Versuch von einer größeren Menge Dihydro-säure ausgegangen.

0,5 g Dihydro-aurapten-säure wurden in 20 ccm Salpetersäure (D = 1,4) gelöst und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde auf dem Wasserbade eingeengt, mit Wasser verdünnt und abermals eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen, schwach ammoniakalisch gemacht und vorhandene Oxalsäure mit Calciumchloridlösung ausgefällt. Nach dem Absetzen wurde vom Niederschlag abgesaugt, das Filtrat kongosauer gemacht und ausgeäthert. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein schwach gelb gefärbtes Öl, das bald durchkristallisierte.

Etwa ein Viertel des Ätherrückstandes wurde im Apparat nach Kempf der Mikrosublimation unterworfen. Schmelzpunkt des

weißen, kristallinen Sublimats 184°, Schmelzpunkt sublimierter Bernsteinsäure 185°, Mischschmelzpunkt beider 184°.

Der Rest des Ätherrückstandes wurde in wenig Wasser gelöst und mit n/10-Kalilauge gegen Phenolphthalein neutralisiert. Hierzu wurden 1,44 ccm n/10-Kalilauge verbraucht, entsprechend 8,5 mg Bernsteinsäure. Zur neutralisierten Lösung wurden sodann 40 mg p-Bromphenacylbromid in 10 ccm 96%igem Alkohol gegeben, darauf zwei Stunden auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die Lösung blieb nach dem Abkühlen noch 24 Stunden im Eisschrank stehen, sodann wurde abgesaugt, mit heißem Alkohol nachgewaschen und auf Ton getrocknet. Schmelzpunkt 215°, Schmelzpunkt einer Vergleichssubstanz 215°, Mischschmelzpunkt beider 214°.

cis-Aurapten-säure.

0,5 g Aurapten wurden in 6,2 g 5%iger Natriummethylatlösung gelöst und mehrere Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Sodann wurde die gelbe Lösung mit etwas Wasser verdünnt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert, mit Salzsäure kongosauer gemacht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand bestand aus einer gelben, festen Masse, die sich aus verdünntem Alkohol oder Benzol umkristallisieren ließ.

Farblose, rhombische Kristalle, Schmelzpunkt 150°, $[\alpha]_D^{20} = +1{,}9^0$ $l = 0{,}5$ dm, $\alpha = +0{,}05^0$, 0,1073 gr cis-Auraptensäure in 2 ccm 96% Alkohol. Die Lösung in verdünntem Alkohol färbte sich bei Zusatz von Eisenchloridlösung rot.

3,165 mg Sbst.: 7,550 mg CO_2, 1,910 mg H_2O.
3,560 mg Sbst.: 3,00 mg AgJ.
$C_{15}H_{18}O_5$: Ber.: C 64,76 H 6,48 CH_3O 11,2
Gef.: C 65,05 H 6,70 CH_3O 11,2

Bestimmung der Carboxylgruppe durch Titration:
0,1170 g Sbst.: 4,12 ccm n/10-alkohol. Kalilauge. Ber. 4,21 ccm.

trans-Aurapten-säure.

0,5 g Aurapten wurden in 6,2 g 5%iger Natriummethylatlösung gelöst und die gelbe Lösung 2—3 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde der Alkohol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure kongosauer gemacht. Die Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, wobei sich ein Teil der Säure aber nicht löste und abfiltriert wurde. Auch der Ätherrückstand kristallisierte beim Reiben durch.

Aus verdünntem Alkohol farblose Kristalle, die bei 0,007 mm zwischen 160° und 180° Luftbadtemperatur sublimierten. Schmelzpunkt 204°.

0,1106 gr trans-Aurapten-säure in 10 ccm 96% Alkohol; l = 0,5 dm, $\alpha = +0{,}5°$, $[\alpha]_D^{20} = +90{,}4°$.

4,045 mg Sbst.: 9,615 mg CO_2, 2,300 mg H_2O.
3,129 mg Sbst.: 2,815 mg AgJ.
$C_{15}H_{18}O_5$: Ber.: C 64,76 H 6,48 CH_3O 11,2
Gef.: C 64,83 H 6,36 CH_3O 11,9.

Bestimmung der Carboxylgruppe durch Titration:
0,1220 g Sbst.: 4,30 ccm n/10-alkohol. Kalilauge. Ber. 4,39 ccm.

Methylester.

0,2 g trans-Aurapten-säure wurden in Essigester gelöst und mit überschüssigem Diazomethan versetzt. Nach eintägigem Stehen wurde die Lösung mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser geschüttelt, über Calciumchlorid getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wurde mehrmals aus verdünntem Methylalkohol und Benzol-Petroläther umkristallisiert.

Weiße Kristalle, Schmelzpunkt 99°.
4,490 mg Sbst.: 10,835 mg CO_2, 2,740 mg H_2O.
$C_{16}H_{20}O_5$: Ber.: C 65,75 H 6,85
Gef.: C 65,84 H 6,83.

Dihydro-aurapten-säure.

0,07 g cis-Aurapten-säure wurde in wenigen Kubikzentimetern Eisessig gelöst und nach Zusatz von Palladium-Tierkohle-Katalysator mit Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb weniger Minuten war die Wasserstoffaufnahme beendet und 5 ccm aufgenommen. (Theoretisch 5,6 ccm). Es wurde vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Der ölige Rückstand wurde über das Natriumsalz gereinigt und kristallisierte dann im Verlauf von einigen Tagen durch. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin wurden die weißen Kristalle aus einem Luftbad von 160—180° bei 0,007 mm destilliert. Schmelzpunkt 99—100°.

0,1 g trans-Aurapten-säure wurden der gleichen Behandlung unterworfen. Innerhalb weniger Minuten waren 9 ccm Wasserstoff aufgenommen worden. (Theoretisch 8 ccm). Schmelzpunkt der aus Benzol-Ligroin erhaltenen weißen Kristalle 99°.

Die Identität der beiden Hydrierungsprodukte miteinander sowie mit der durch Hydrierung von Aurapten in alkalischer Lösung

erhaltenen Dihydro-aurapten-säure wurde durch den Mischschmelzpunkt erwiesen.

Aurapten-Phenylhydrazin-Verbindung.

0,13 g Aurapten wurden in 4 ccm Alkohol gelöst und eine Mischung aus gleichen Raumteilen Phenylhydrazin und 50%iger Essigsäure, verdünnt mit der dreifachen Menge Wasser, zugesetzt. Bald setzte Kristallabscheidung ein. Nach eintägigem Stehen wurde abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und mehrmals aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert.

Schwach gelbe Kristallnadeln, Schmelzpunkt 136°. Die nach kurzem Trocknen im Vakuumexsikkator sofort ausgeführten Analysen der sehr zersetzlichen Substanz gaben folgende Werte:

5,482 mg Sbst.: 14,330 mg CO_2, 3,145 mg H_2O.
4,399 mg Sbst.: 11,570 mg CO_2, 2,515 mg H_2O.
4,964 mg Sbst.: 13,080 mg CO_2, 2,775 mg H_2O.

$C_{21}H_{22}O_3N_2$ (Phenylhydrazon): Ber.: C 72,00 H 6,34
$C_{21}H_{24}O_4N_2$ (Addit. Produkt): Ber.: C 70,40 H 6,52
Gef.: C 71,29 H 6,42
C 71,73 H 6,40
C 71,86 H 6,26.

Iso-Aurapten.

0,5 g Aurapten wurden unter Rückflußkühlung vier Stunden mit 50 ccm 20%iger Schwefelsäure gekocht. Es wurde noch heiß vom oben schwimmenden Öl abfiltriert. Nach dem Abkühlen schieden sich aus der Lösung feine, weiße Kristallnädelchen aus, die abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen, einen Schmelzpunkt von 62° zeigten.

Das abgetrennte gelbliche Öl wurde in Chloroform aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedunstet. Der beim Reiben erstarrende gelbliche Rückstand wurde mehrere Male mit Benzin ausgekocht, wobei sich weiße Kristalle ausschieden, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 66° schmolzen. Das aus der wässrigen Lösung erhaltene Produkt erwies sich damit identisch.

Feine, weiße Nadeln, Schmelzpunkt 66°, leicht löslich in Pyridin, Chloroform, Eisessig, Äther, Essigester, Benzol und Alkoholen. Eine Lösung von 0,9344 g in 20 ccm Alkohol drehte die Ebene des polarisierten Lichtes nicht.

5,169 mg Sbst.: 13,110 mg CO_2, 2,820 mg H_2O.
$C_{15}H_{16}O_4$: Ber.: C 69,20 H 6,20.
Gef.: C 69,20 H 6,11.

Oxim des Iso-auraptens.

Je 0,2 g Hydroxylaminchlorhydrat und entwässertes Natriumacetat wurden mit 20 ccm absol. Alkohol kurz aufgekocht. Vom ausgeschiedenen Kochsalz wurde abfiltriert und die Lösung mit 0,1 g Iso-aurapten zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Der größte Teil des Alkohols wurde im Vakuum abdestilliert und die Flüssigkeit noch heiß mit etwas Wasser versetzt, woraufhin bald Kristallabscheidung eintrat.

Weiße Kristalle aus verdünntem Alkohol, Schmelzpunkt 166—167°.

4,965 mg Sbst.: 11,915 mg CO_2, 2,750 mg H_2O.

$C_{15}H_{17}O_4N$: Ber.: C 65,45 H 6,18
Gef.: C 65,46 H 6,20.

Aurapten-hydrat.

100 ccm einprozentige wässrige Oxalsäurelösung wurde in der Siedehitze allmählich mit 0,26 g Aurapten versetzt und das Ganze noch eine halbe Stunde im Sieden belassen, wobei der größte Teil in Lösung ging. Nach dem Erkalten wurde zur trüben Lösung die berechnete Menge Natriumbicarbonat gegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über frisch geglühtem Natriumsulfat und Verdunsten hinterblieb ein mit wenigen Kristallen durchsetztes Öl, das bald durchkristallisierte.

Nach dem Umkristallisieren aus Chloroform-Petroläther weiße Drusen vom Schmelzpunkt 128—129°, $[\alpha]_D^{15} = -43{,}8°$ in Alkohol. 0,1206 gr Aurapten-hydrat in 2 ccm 96% Alkohol, $l = 0{,}5$ dm, $\alpha = -1{,}32°$.

5,005 mg Sbst.: 11,860 mg CO_2, 2,930 mg H_2O.

$C_{15}H_{18}O_5$: Ber.: C 64,76 H 6,48
Gef.: C 64,65 H 6,55.

Aktiver Wasserstoff nach Tschugaeff-Zerewitinoff:

0,1515 g Sbst.: 29,6 ccm CH_4 (22°, 744 mm).

Ber.: 24,4 ccm (für 2 aktive Wasserstoffatome)
Gef.: 26,8 ccm (reduziert).

Umwandlung des Aurapten-hydrats in Iso-aurapten.

0,1 g Aurapten-hydrat wurden mit 20 ccm 20%iger Schwefelsäure fünf Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterbleibende kristalline

Rückstand wurde mehrmals aus Benzin umkristallisiert. Schmelzpunkt 66°, mit Iso-aurapten gemischt, keine Depression.

Anlagerung von Dimethylamin an Aurapten zum Aminoalkohol.

1 g Aurapten wurde in 10 ccm Benzol gelöst und eine Lösung von 1,5 g Dimethylamin in 3 ccm Benzol zugefügt. Das Ganze wurde fünf Stunden im Bombenrohr auf 150° erhitzt. Darauf wurden Benzol und überschüssiges Dimethylamin abdestilliert. Es hinterblieb ein gelber Kristallbrei, der mit Äther gewaschen und aus Benzol umkristallisiert wurde.

Weiße Kristalle, Schmelzpunkt 170°, $[\alpha]_D^{15} = +78{,}8^0$ in Alkohol, 0,0406 gr Substanz in 2 ccm 96 % Alkohol; 1 = 0,5 dm, $\alpha = +0{,}8^0$.

5,370 mg Sbst.: 13,215 mg CO_2, 3,700 mg H_2O.
3,359 mg Sbst.: 0,131 ccm N (21°, 766 mm).
$C_{17}H_{23}O_4N$: Ber.: C 66,89 H 7,60 N 4,63.
Gef.: C 67,14 H 7,71 N 4,56.

Vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Veranlassung von Herrn Dr. habil. Horst Böhme ausgeführt, dem ich herzlichst für seine wertvollen Ratschläge und das stete Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat, danke.

Ferner bin ich Herrn Prof. Dr. C. Mannich für die wohlwollende Förderung meiner wissenschaftlichen Ausbildung zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Am 28. November 1911 wurde ich, Gerda Margarete Auguste Pietsch, als Tochter des Kaufmanns Carl Pietsch und seiner Ehefrau, geb. Dippe, in Berlin-Charlottenburg geboren. Ostern 1931 legte ich die Reifeprüfung an der Königin Luise-Schule (Oberlyzeum) in Berlin-Charlottenburg ab. Nach zweijähriger Tätigkeit als Apothekerpraktikantin bestand ich im März 1933 in Berlin das pharmazeutische Vorexamen und studierte anschließend an der Universität Berlin Pharmazie. Im März 1935 legte ich dort das pharmazeutische Staatsexamen ab. Ich war danach in Apotheken als Kandidatin der Pharmazie tätig, kehrte jedoch wieder zur Universität zurück, um zuerst in Göttingen, dann in Berlin Chemie zu studieren. Das zweite Verbandsexamen bestand ich im Juli 1937 am Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin und begann im September 1937 meine Doktorarbeit, die ich im Februar 1939 beendete.

Meine Lehrer waren die Professoren und Dozenten Bodendorf, Boehm, Diels, Feist, Gilg †, Günther, Mannich, Merz, Orthmann, Pilger, Schürhoff †, Westphal.